

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭60—19771

⑮ Int. Cl.⁴
C 07 D 239/22

識別記号

庁内整理番号
6970—4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)1月31日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ 5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル
類の製造方法

⑯ 特 願 昭58—126173

⑰ 出 願 昭58(1983)7月13日

⑱ 発 明 者 尾島巖
相模原市南台 1—9—2

⑲ 発 明 者 淵上高正
相模原市南台 1—9—2

⑳ 発 明 者 藤田誠
相模原市西大沼 4—4—1

㉑ 出 願 人 財団法人相模中央化学研究所
東京都千代田区丸の内 1 丁目 4
番 5 号

明 細 書

とする、一般式

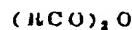
1. 発明の名称

5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類

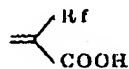
の製造方法

2. 特許請求の範囲

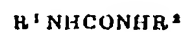
(1) 一般式



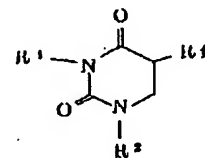
で表わされるカルボン酸無水物の存在下、一般式



で表わされる α -ペルフルオロアルキルアクリル酸と一般式



で表わされる尿素類とを反応させることを特徴

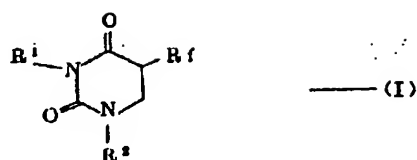


で表わされる5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類の製造方法(式中、Rfは炭素数1~10個のペルフルオロアルキル基、Rは水素原子、アルキル基又はアリール基であり、2個のRは一体となり、アルキレン基若しくはポリメチレン基を形成し得る。R¹及びR²は水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基であり、R¹及びR²の少くとも一方は水素原子である。))。

(2) カルボン酸無水物が無水酢酸である、特許請求の範囲第(1)項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中、Rf は炭素数 1～10 個のペルフルオロアルキル基、R¹ 及び R² は水素原子、アルキル基、アラルキル基又はアリール基であり、R¹ 及び R² の少くとも一方は水素原子である。) で表わされる 5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類の製造方法に関する。

本発明により得られる前記一般式(I)で表わされる 5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類のうち、例えば 5-トリフルオロメチルジヒドロウラシル⁽¹⁾酢酸中、臭素と反応させた後、加熱することによりトリフルオロチミンに誘導することが出来る〔C. Heidelberger, D. G. Parsons

- 3 -

また、α-トリフルオロメチルアクリル酸と尿素誘導体とから 5-トリフルオロメチルジヒドロウラシルあるいはその誘導体を製造する方法が知られている〔岡上高正、尾島巖、第 8 回フッ素化学討論会講演予稿集 1Q18 (1982) 参照〕。

しかし、この方法では無置換及び一置換尿素との反応においては高価なジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を用いねばならず、収率も概して高くはなく、且つ、反応後 DCC に由来する副生物のため、目的物の単離に煩雑な操作を必要とする欠点を有する。

本発明者等は従来の欠点を克服するべく検討した結果、カルボン酸無水物の存在下に α-ペルフルオロアルキルアクリル酸と尿素類とを反応させると収率良く目的物が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明は一般式



- 5 -

特開昭 60-19771(2)

and D. C. Remy, J. Med. Chem., 7, 1(1964)

参照〕。トリフルオロチミンを精製と縮合させたトリフルオロチミンおよびその誘導体は飼料、抗ウイルス作用を有する化合物であり、角膜炎感染症やヘルペス用にも用いられている。

従来とりわけ 5-トリフルオロメチルジヒドロウラシルを合成する方法としては、トリフルオロアセトン⁽²⁾をシアノヒドリンとし、アセチル化した後熱分解することによって得られる α-トリフルオロアクリロニトリルをメタノール中、臭化水素と反応させ β-プロモ-α-トリフルオロメチルプロピオンアミドとし、このものと尿素又はアセチル尿素と反応させて得られる化合物を塩酸中で環化させることによって合成されている〔C. Heidelberger, D. G. Parsons and D. C. Remy, J. Med. Chem., 7, 1(1964) 参照〕。

しかし、この方法は工程も長く、しかも全収率も 7～16% ときわめて低い。

- 4 -

(式中、R は水素原子、アルキル基又はアリール基であり、2 個の R は一体となり、アルキレン基若しくはポリメチレン基を形成し得る。) で表わされるカルボン酸無水物の存在下、一般式



(式中、Rf は前記に同じである。) で表わされる α-ペルフルオロアルキルアクリル酸と一般式



(式中、R¹ 及び R² は前記に同じである。) で表わされる尿素類とを反応させることにより前記一般式(I)で表わされる 5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類を製造するものである。

本発明の原料である前記一般式(III)で表わされる α-ペルフルオロアルキルアクリル酸は、1-ハロ-1-ペルフルオロアルキルエチレン、一酸化

炭素及び水とを反応させることにより得られる化合物である(下記参考例参照)。この化合物としてはα-トリフルオロメチルアクリル酸、α-ペンタフルオロエチルアクリル酸、α-ヘプタフルオロプロピルアクリル酸、α-ノナフルオロブチルアクリル酸、α-ヘプタフルオロ-iso-プロピルアクリル酸、α-ノナフルオロ-iso-ブチルアクリル酸、α-ノナフルオロ-sec-ブチルアクリル酸、α-ノナフルオロ-tert-ブチルアクリル酸、α-ペルフルオロベンチルアクリル酸、α-ペルフルオロオクチルアクリル酸等を例示できる。

また、一方の原料である前記一般式(4)で表わされる尿素類は入手容易な化合物であり、例えば尿素、メチル尿素、エチル尿素、オクチル尿素、ベンジル尿素、フェニル尿素、2-テトラヒドロフリル尿素等を挙げることができる。

本発明は前記一般式(4)で表わされるカルボン酸

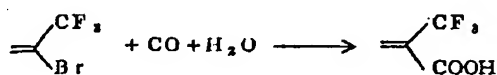
- 7 -

良く行うには60~150℃の範囲が好ましい。

尚、反応後は反応系を冷却して濾過することにより、あるいは再結晶することにより容易に目的物である5-ペルフルオロアルキルジヒドロウラシル類を単離できる。

以下、参考例及び実施例により本発明を更に詳細に説明する。

参考例 1



ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5.5g、7.85×10⁻³mol)、2-ブromo-3,3,3-トリフルオロプロペン(139g、0.794mol)、水(20g、1.11mol)、トリエチルアミン(109g、1.08mol)及び溶媒のテトラヒドロフラン(500ml)を1ℓのオートクレープに入れ、

- 9 -

無水物の存在下に行うことが必要である。前記一般式(4)で表わされるカルボン酸無水物としては、例えば無水ギ酸、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水プロピオン酸、無水安息香酸、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸等を使用できるが、効率及び経済的観点から無水酢酸の使用が好ましい。カルボン酸無水物の使用量は原料である前記一般式(4)で表わされるα-ペルフルオロアクリル酸に対して通常1~20当量の範囲である。

本発明は無溶媒下に行うことができるが、反応に直接関与しない溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジグライム等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等を使用することができる。

反応は室温~200℃の範囲で進行するが、効率

- 8 -

35気圧の一酸化炭素圧下75~80℃で2時間加熱攪拌した。反応混合物に2N-塩酸を加えエーテルで抽出を行なった後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応混合物を蒸留することにより、沸点90℃/28mmHgを有するα-トリフルオロメチルアクリル酸74.1g(収率67%)を得た。

m.p.: 52.5~53.0℃.

¹H NMR (CDCl₃:TMS): δ 6.52 (q, J=1.3Hz, 1H), 6.80 (q, J=1.8Hz, 1H), 9.46 (s, 1H).

¹⁹F NMR (CDCl₃:CFCℓ₃): δ -66.5 (bs).

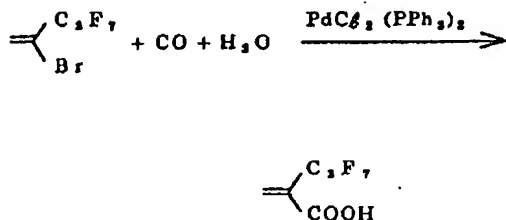
IR (KBr): 3600~2400 (ν_{O-H}), 1710 (ν_{C=O}), 1630 (ν_{C=C}) cm⁻¹.

Mass: m/e (rel. int.): M⁺140 (67), 123 (40), 120 (12), 101 (26), 95 (26), 76 (73), 75 (56).

- 10 -

73 (13), 69 (100), 53 (11),
45 (54), 31 (17), 27 (12), 26
(14).

参 考 例 2

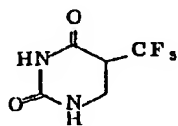


50 ml のオートクレーブにジクロロビス (トリ
フェニルホスフィン) パラジウム (35 ㎎、0.05
mmol)、2-ブロモ-3,3,4,4,5,5-ヘプタ
フルオロ-1-ペンテン (1.48 g, 5mmol)、ト
リエチルアミン (1.4 ml、10 mmol)、水 (0.13
g, 7mmol) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) を
入れ、50 気圧の一酸化炭素圧下 60℃ で 24 時

- 11 -

実測値 30.09 1.29

実 施 例 1



α-トリフルオロメチルアクリル酸 (700 ㎎、
5mmol)、尿素 (300 ㎎、5mmol) 及び無水酢
酸 (2 ml) の混合物を 100℃ で 1 時間加熱撹拌し
た。冷却後析出した固体をろ取することにより 5
-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロウラシル
450 ㎎ (収率 40%) を得た。また母液から減圧
下溶媒を留去した後、残留物をエタノールで再結晶
することにより、さらに 5-トリフルオロメチル
-5,6-ジヒドロウラシル 160 ㎎ (収率 27%)

- 13 -

特開昭60-19771(4)

間加熱撹拌した。反応混合物に希塩酸を加え、エ
ーテル抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を留去した後、GLC 分取することにより α
-ヘプタフルオロプロピルアクリル酸 576 ㎎ (収
率 48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 :TMS) : δ 6.60 (bs,
1H), 7.05 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 11.1
(bs, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 : CFC_2Cl_2) : δ -80.5 (t,
 $J=10\text{Hz}$, 3F), -109.7 (m, 2F),
-124.4 (bs, 2F).

IR (neat) : 1725cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$),
 1635cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

Mass : m/e (rel. int.) : $M^+ 240$ (2),
101 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)
計算値	30.02	1.26
	- 12 -	

を得、全収率は 67% であった。

m.p. : 203~205℃ (再結晶)。

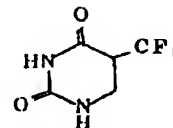
$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3 :TMS) : δ 3.4~4.2
(m, 3H), 7.0 (bs, 1H), 9.5
(bs, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3COCD_3 : CFC_2Cl_2) : -66.6
(m).

IR (KBr) : $3230, 3120\text{cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{N-H}}$),
 $1745, 1710\text{cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C=O}}$).

Mass m/e (rel. int.) : $M^+ 182$ (100).

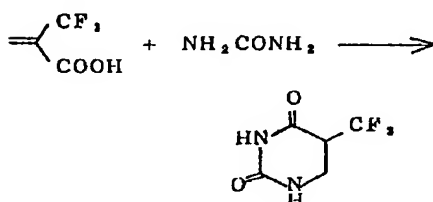
実 施 例 2



- 14 -

α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、2.5mmol)、尿素 (162mg、2.7mmol) 及び無水酢酸 (2ml) の混合物を 80℃ で 2 時間加熱撹拌した。冷却後析出した白色固体を濾取することにより 5-トリフルオロメチルジヒドロウラシル 210mg (収率 46%) を得た。母液から減圧にて溶媒を留去し、残留物をエタノールで再結晶することにより、さらに 95mg (収率 21%) を得、全収率は 67% であった。

実施例 3



α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、2.5mmol)、尿素 (170mg、2.8mmol)、無水酢酸

- 15 -

得た。

m.p. : 223~224 ($\frac{\text{分解}}{\text{dec.}}$)

^1H NMR (CD_3COCD_3 - CD_3SOCD_3 ; TMS) : δ 3.3~4.2 (m, 3H), 7.6 (bs, 1H), 10.4 (bs, 1H).

^{19}F NMR (CD_3COCD_3 - CD_3SOCD_3 ; CFCl_3) : δ 79.7 (t, $J=10\text{Hz}$, 3F), 111.2 (m, 2F), 123.2 (bd, $J=7\text{Hz}$, 2F).

IR (KBr) : 3250, 3140 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$),

1760, 1710 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

Mass : m/e (rel. int.) : M^+ 282 (18), 99 (100).

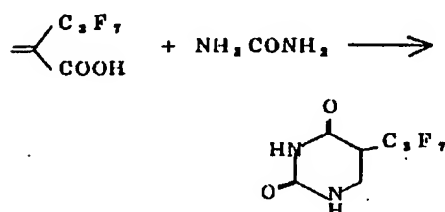
元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	29.80	1.79	9.93
実測値	30.03	1.84	9.88

- 17 -

(1ml) 及びジメチルホルムアミド (2ml) の混合物を 100℃ で 40 分間撹拌した。減圧で溶媒を留去した後エタノールで再結晶することにより、5-トリフルオロメチルジヒドロウラシル 290mg (収率 64%) を得た。

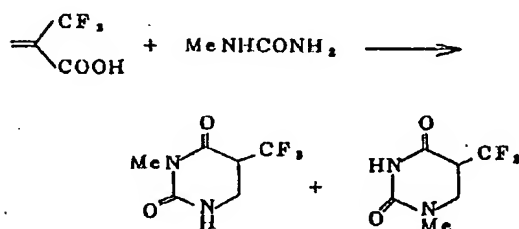
実施例 4



α -ヘプタフルオロプロピルアクリル酸 (240mg、1.0mmol)、尿素 (64mg、1.1mmol) 及び無水酢酸 (0.6ml) の混合物を 100℃ で 40 分間加熱撹拌した。反応混合物にエタノール (3ml) を加え冷却することにより 5-ヘプタフルオロプロピルジヒドロウラシル 180mg (収率 64%) を

- 16 -

実施例 5



α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、2.5mmol)、メチル尿素 (193mg、2.6mmol)、及び無水酢酸の混合物を 100℃ で 1 時間加熱撹拌した。減圧で溶媒を留去し、残留物をクロロホルム-ヘキサンで再結晶することにより、1-メチル及び 3-メチル-5-トリフルオロメチルジヒドロウラシルの 2 : 3 混合物 392mg (収率 80%) を得た。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより異性体を分離した。

3-メチル-5-トリフルオロメチルジヒドロウ

- 18 -

ラシル

m.p. : 162~163°C.

 $^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3 ; TMS) : δ 3.03
(s, 3H), 3.4~4.0 (m, 3H), 7.0
(bs, 1H).

 $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3COCD_3 ; CFC_2F_3) : δ -67.0
(m).

 IR (KBr) : 3260, 3140 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$),
1730, 1705, 1690 cm^{-1}
($\nu_{\text{C=O}}$).
Mass : m/e (rel. int.) : M^+ 196 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	36.74	3.60	14.28
実測値	36.43	3.47	14.16

1-メチル-5-トリフルオロメチルジヒドロウ
ラシル

m.p. : 142~143°C.

- 19 -

α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、
2.5mmol)、フェニル尿素 (353mg、2.6mmol)
及び無水酢酸 (2ml) の混合物を100°Cで1時間
加熱攪拌した。冷却後析出した固体を濾取するこ
とにより3-フェニル-5-トリフルオロメチル
ジヒドロウラシル 298mg (収率46%) を得た。
母液から減圧にて溶媒を留去し、残留物をクロロ
ホルム-ヘキサンで再結晶することにより、さら
に133mg (収率21%) を得、全収率は67%で
あった。

m.p. : 215~216°C.

 $^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3 ; TMS) : δ 3.6~4.2
(m, 3H), 7.0~7.5 (m, 6H).

 $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3COCD_3 ; CFC_2F_3) : δ -66.5
(d, J=8Hz).

 IR (KBr) : 3240, 3130 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$),
1740, 1696 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

Mass : m/e (rel. int.) : 258 (73).

- 21 -

 $^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3 ; TMS) : δ 2.96 (s,
3H), 3.4~4.0 (m, 3H), 9.4 (bs, 1H).

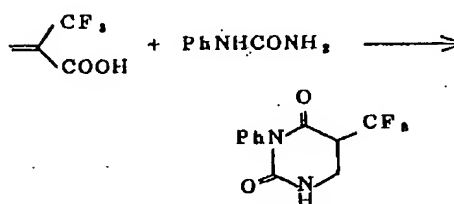
 $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3COCD_3 ; CFC_2F_3) : δ -67.0
(m).

 IR (KBr) : 3210, 3180 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$),
1720, 1700 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).
Mass : m/e (rel. int.) : M^+ 196 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	36.74	3.60	14.28
実測値	36.43	3.41	14.04

実施例 6



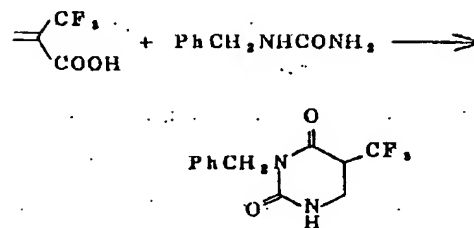
- 20 -

93 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	51.17	3.51	10.85
実測値	51.35	3.71	10.87

実施例 7



α -トリフルオロメチルアクリル酸 (350mg、
2.5mmol)、ベンジル尿素 (389mg、2.6mmol)
及び無水酢酸 (2ml) の混合物を100°Cで1時間
加熱攪拌した。減圧で溶媒を留去し、残留物をク
ロロホルム-ヘキサンで再結晶することにより3

- 22 -

ーペンジル-5-トリフルオロメチルジヒドロウラ

シル500mg(収率72%)を得た。

m. p. : 129.2~129.7°C.

^1H NMR (CDCl_3 :TMS) : δ 3.1~3.7 (m,

3H), 4.94 (bs, 2H), 6.83 (bs,

1H), 7.1~7.5 (m, 5H).

^{19}F NMR (CDCl_3 : CFCl_3) : δ -67.5 (m).

IR (KBr) : 3260, 3140 cm^{-1} ($\nu_{\text{N-H}}$),

1735, 1690 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

Mass:m/e (rel. int.) : M^+ 272 (100).

元素分析

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	52.95	4.07	10.29
実測値	53.21	3.94	10.27

特許出願人

財団法人 相模中央化学研究所



- 23 -